

XIX Congresso della Società GITMO

RIUNIONE NAZIONALE GITMO

TORINO, CENTRO CONGRESSI LINGOTTO, 5 - 6 MAGGIO 2025

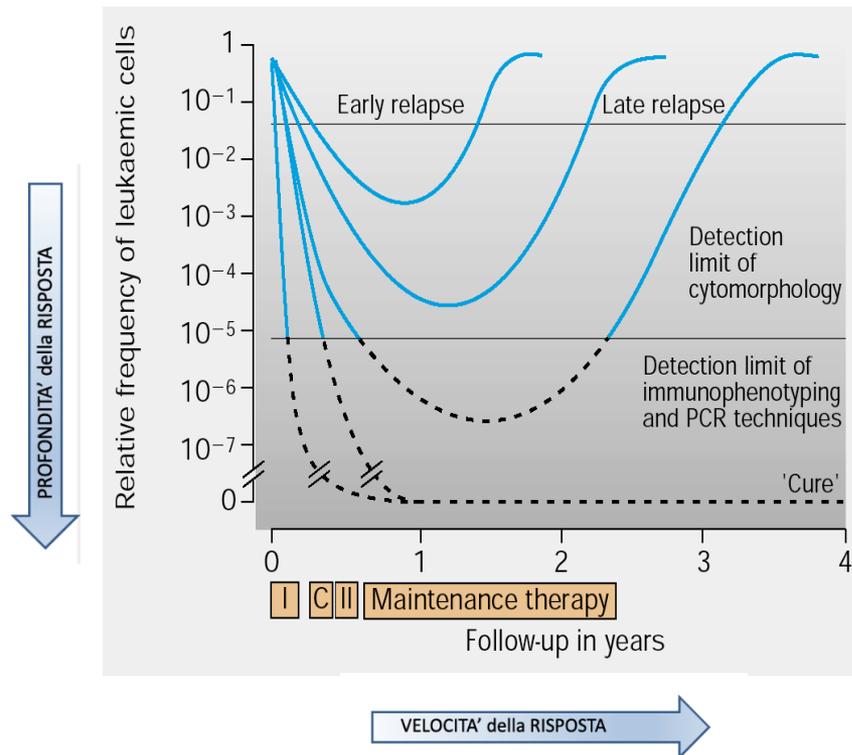
La MRD nella gestione del paziente TCSE

Francesco Saglio

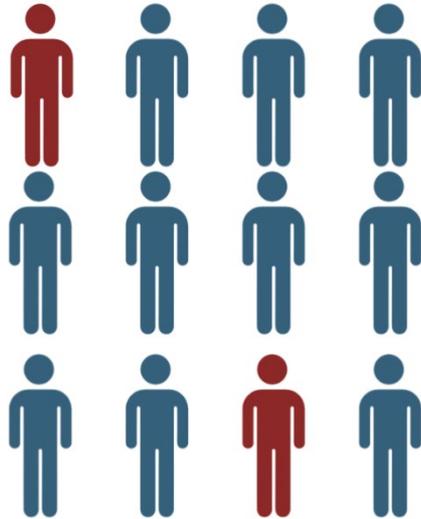
Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino

La MALATTIA MINIMA RESIDUA

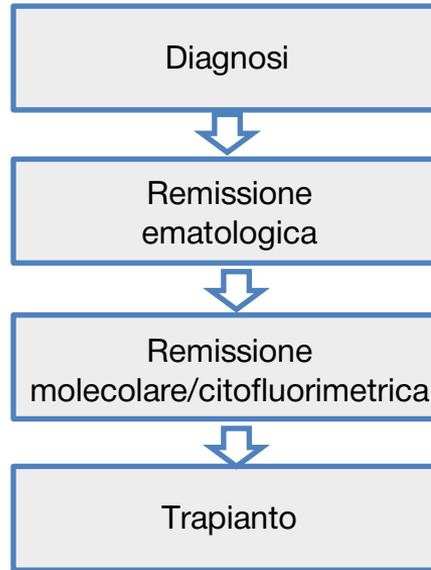
- ✓ Quota di cellule tumorali che non vengono identificate attraverso l' esame morfologico ma con tecniche più sensibili quali la citofluorimetria o la biologia molecolare
- ✓ Ha mutato nel tempo la definizione di remissione di malattia
- ✓ Rappresenta ad oggi un approccio terapeutico personalizzato che consente laddove necessario un'intensificazione delle cure e/o una loro de-escalation per minimizzarne gli effetti tossici con lo scopo di offrire al singolo paziente la terapia caratterizzata dal miglior rapporto rischio/beneficio



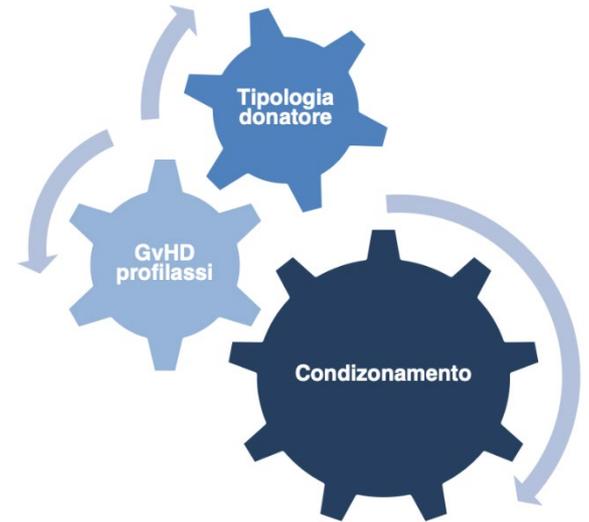
MALATTIA MINIMA RESIDUA & TCSE



1. Indicazione al TCSE



2. Tempistiche del TCSE



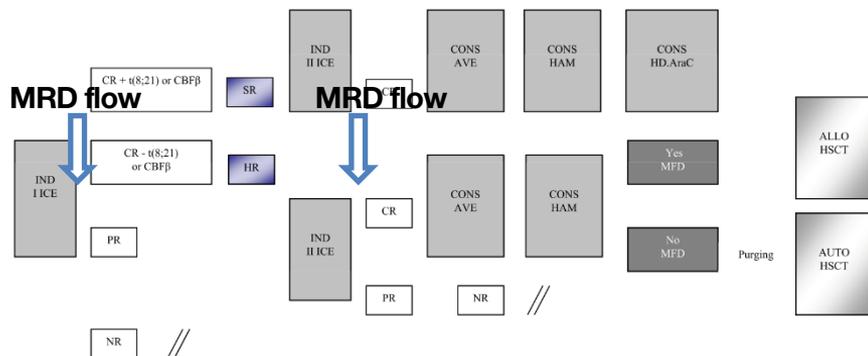
3. Modalità del TCSE

MRD & SELEZIONE dei PAZIENTI CANDIDABILI a TCSE

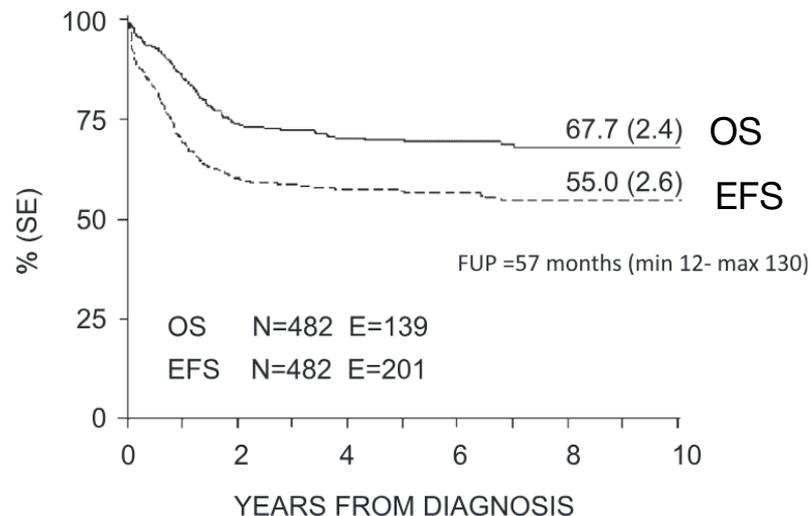
PROTOCOLLO AIEOP LMA 2002

482 pazienti arruolati, anni 2002-2011, 29 centri AIEOP, età < 18 anni

1. due fasce di rischio: SR remissione completa dopo 1 ciclo + t(8;21) o CBFbeta
HR tutti gli altri casi



2. HR: AlloTCSE solo se disponibilità di donatore familiare HLA-identico
AutoTCSE con Purging con Maphosphamide in tutti gli altri casi

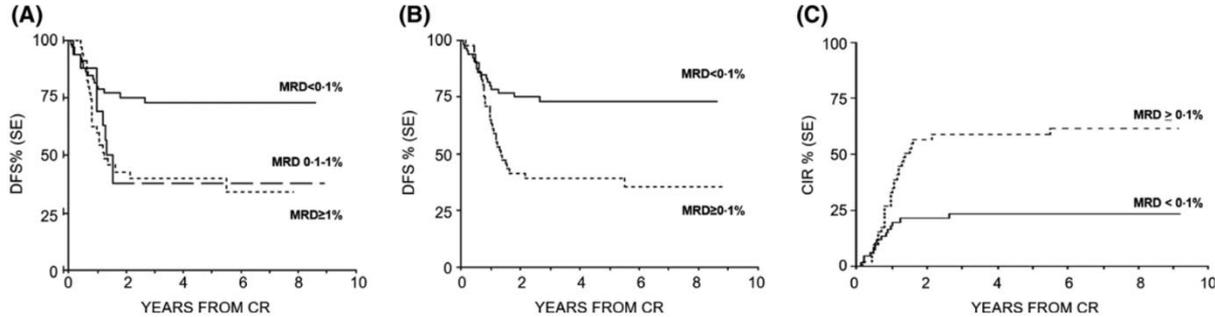


MRD & SELEZIONE dei PAZIENTI CANDIDABILI a TCSE

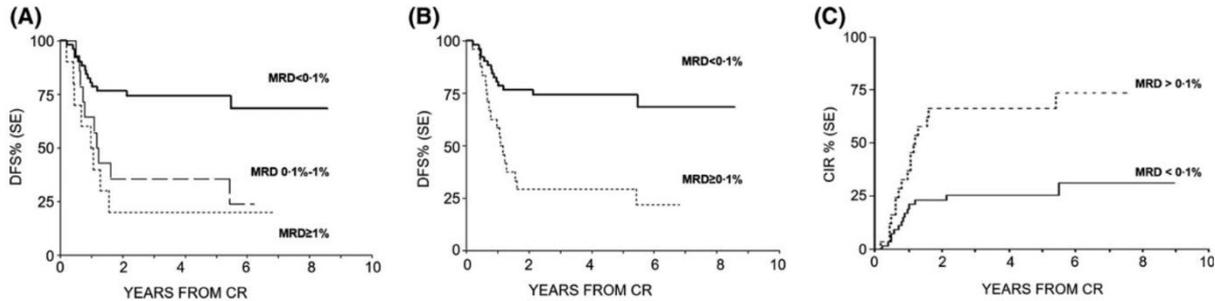
PROTOCOLLO AIEOP LMA 2002

482 pazienti arruolati, anni 2002-2011, 29 centri AIEOP, età < 18 anni

post ICE 1



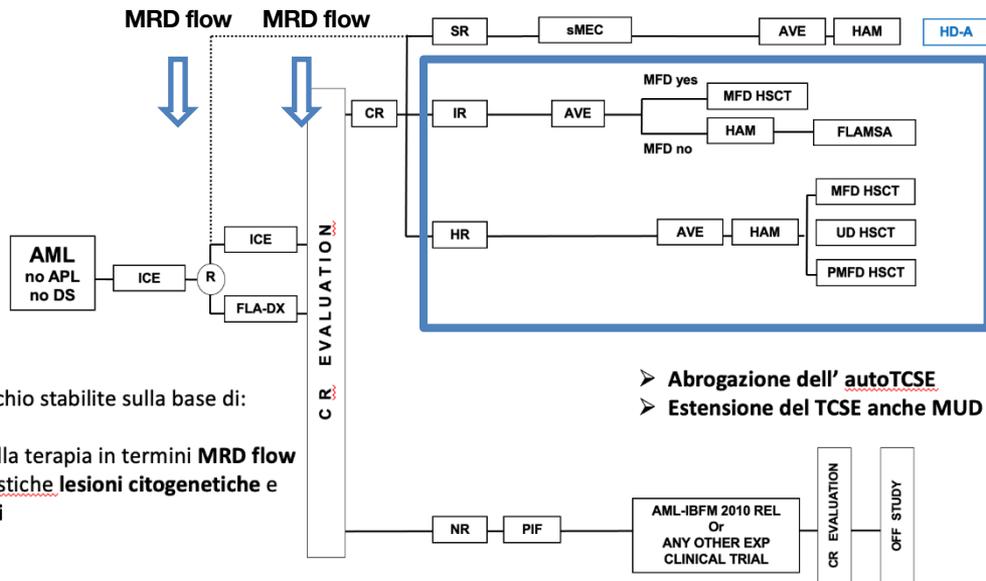
post ICE 2



MRD & SELEZIONE dei PAZIENTI CANDIDABILI a TCSE

PROTOCOLLO AIEOP LAM 2013/01

373 pazienti arruolati 2013-2022



3 fasce di rischio stabilite sulla base di:

- Risposta alla terapia in termini **MRD flow**
- Caratteristiche lesioni citogenetiche e molecolari

- Abrogazione dell' autoTCSE
- Estensione del TCSE anche MUD

Analisi definitiva in corso

Overall survival 80%

Event-free survival 74%

Relapse Incidence 16,5%

Morte in remissione 5%

*courtesy of Franco Locatelli
-unpublished data- Please do not post*



Una più accurata stratificazione della classe di rischio dei pazienti ed un uso esteso del TCSE nelle forme HR e IR ha apportato un miglioramento dell'outcome a fronte dell'applicazione dello stesso schema di terapia

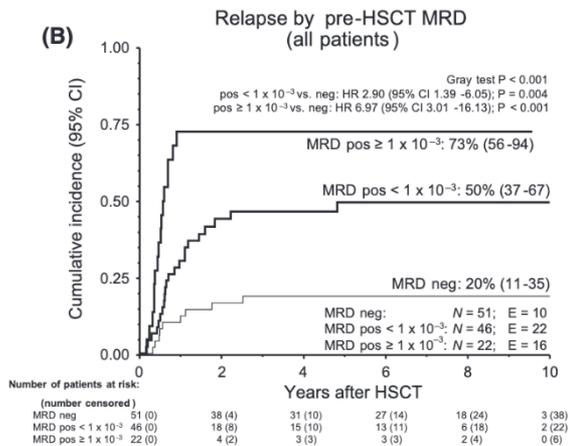
MRD & TEMPISTICA del TCSE

Leucemia Linfoblastica Acuta

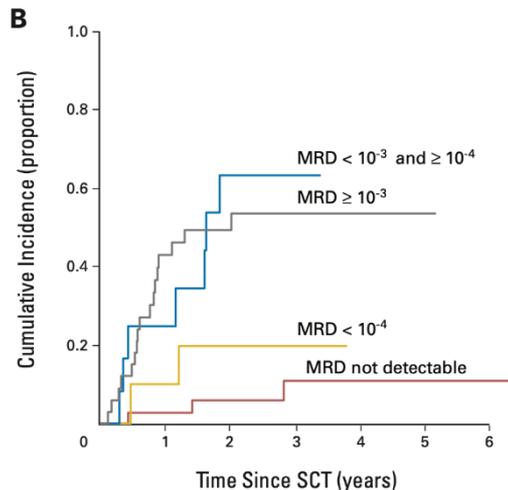
< 18 anni

< 18 anni

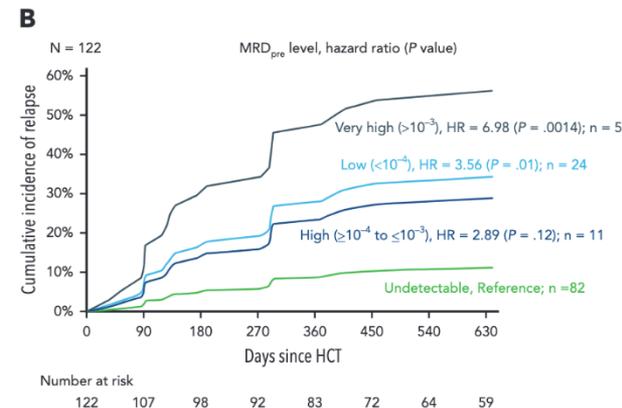
> 18 anni



Lovisa et al BJH 2018



Bader et al JCO 2009

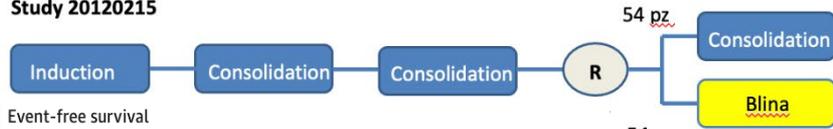


Liang et al Blood Adv 2023
Muffly et al Blood 2024

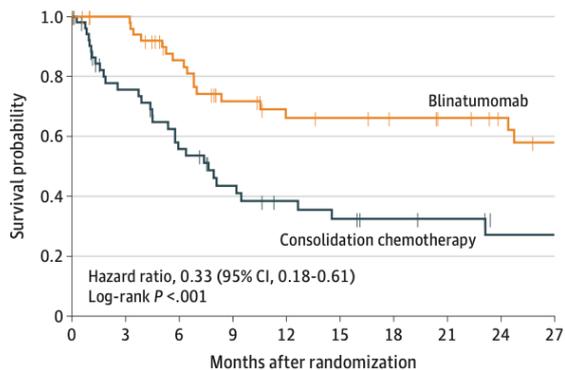
MRD & TEMPISTICA del TCSE

Leucemia Linfoblastica Acuta – BCP & BiTE

Study 20120215



A Event-free survival

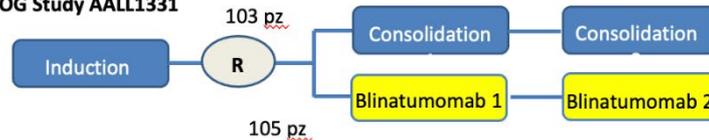


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Blinatumomab	54	50	38	29	24	23	21	19	16	13
Chemotherapy	54	35	25	17	13	11	9	8	5	5

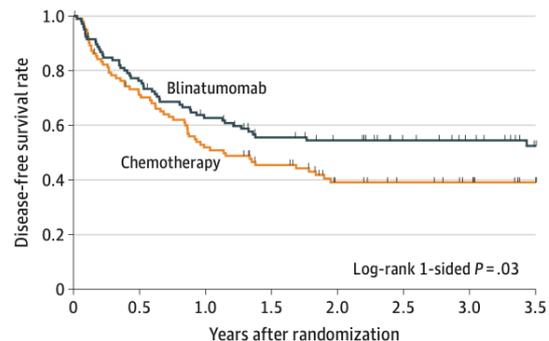
MRD neg Blinatumomab 90%
MRD neg Chemioterapia 54%

Locatelli et al JAMA 2022

COG Study AALL1331



A Disease-free survival



No. of patients at risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
Blinatumomab	105	80	64	52	47	38	33	25
Chemotherapy	103	70	51	40	27	23	19	12

MRD neg Blinatumomab 66%
MRD neg Chemioterapia 32%

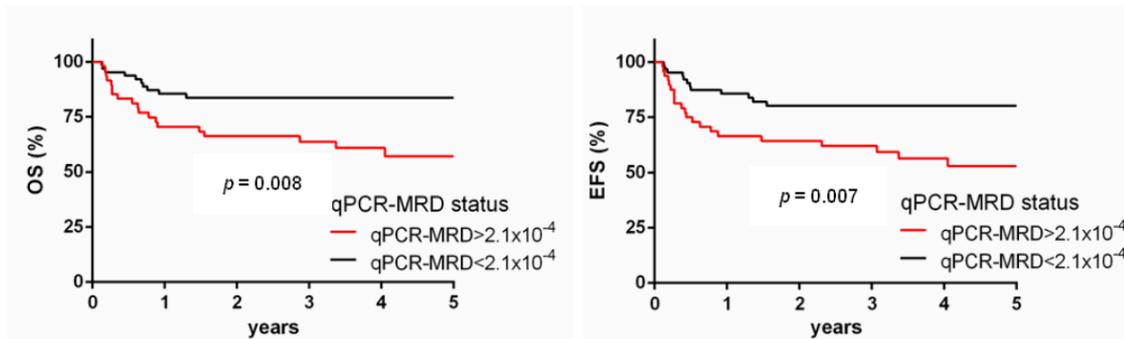
Brown et al JAMA 2022

MRD & TEMPISTICA del TCSE

Leucemia Mieloide Acuta < 18 anni

qPCR MRD (t(8;21)RUNX1::RUNX1T1; inv(16)CBFB::MYH11; t(9;11)KMT2A::MLLT3 and FLT3-ITD

A



Number at risk:

qPCR-MRD > 2.1×10^{-4}

48 33 31 24 16 14

Number at risk:

qPCR-MRD > 2.1×10^{-4}

48 31 30 23 16 14

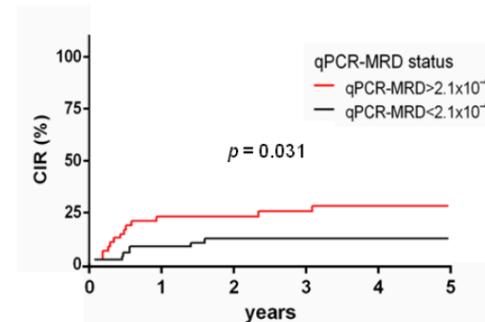
qPCR-MRD < 2.1×10^{-4}

64 48 40 34 24 22

qPCR-MRD < 2.1×10^{-4}

64 48 38 32 23 21

B



Number at risk:

qPCR-MRD > 2.1×10^{-4}

48 31 30 23 16 14

qPCR-MRD < 2.1×10^{-4}

64 48 38 32 23 21

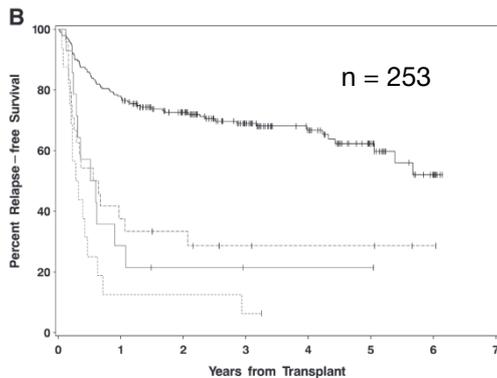
Benetton et al Biomedicines 2022

- Studio retrospettivo AIEOP, NOPHO & BFM
- 102 pazienti pediatrici affetti da AML

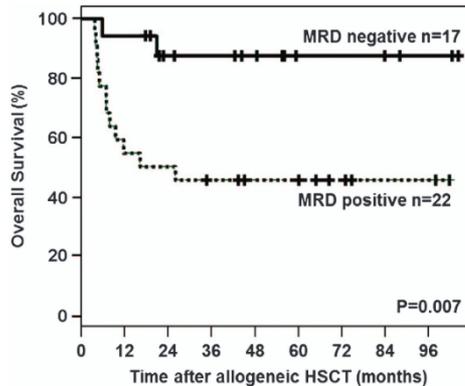
MRD & TEMPISTICA del TCSE

Leucemia Mieloide Acuta

10-colors FC



RT-PCR in NMP1-mut



10-colors FC + RT-PCR WT1

	Num. (%)	Relapse (%)	12 mo CI of relapse (%)	36 mo CI of relapse (%)	P (univ.)	P (multiv.)
All patients	224	63 (28)	17	27.6	—	—
Age						
<45 y	117 (52)	33 (28)	16.1	29.7	.371	—
>45 y	107 (48)	30 (28)	14.7	22		
ELN 2010 risk group						
Favorable	30 (13)	4 (13)	10	13.3	.016	.101
Intermediate	122 (55)	32 (26)	14.7	23.7		
Adverse	72 (32)	27 (38)	23.6	33.4		
Status at HSCT						
CR1	161 (72)	50 (31)	18.6	28.4	.307	—
CR2	63 (28)	13 (21)	12.7	19		
Conditioning regimen						
Myeloablative	163 (73)	44 (27)	16.6	24.3	.257	—
Reduced intensity	61 (27)	19 (31)	17	29.5		
HSCT year						
Before 2011	130 (58)	41 (31)	16.9	26.9	.314	—
2011 or after	94 (42)	22 (23)	17	23.6		
MFC MRD						
<0.025%	24 (12)	2 (8)	4.2	8.7	.036	.239
0.026%-5%	200 (88)	61 (31)	18	34.3		
WT1 MRD						
Negative	155 (63)	33 (21)	12.1	17.8	.001	.189
Positive	69 (31)	30 (43)	22.7	33.4		
Combined MRD						
MFC NEG	24 (12)	2 (8)	4.2	8.7	.000	.000
MFC POS, WT1 NEG	150 (67)	35 (23)	13.8	23.1		
MFC POS, WT1 POS	50 (21)	26 (52)	34	54.7		
Donor type						
HLA-Identical related	79 (35)	28 (35)	16.4	31.6	.049	.391
Unrelated	86 (38)	27 (32)	13.7	30.1		
Haploidentical	59 (27)	8 (14)	13.6	13.6		
aGVHD						
Grade 0-I	146 (65)	48 (33)	19.8	29.1	.026	.06
Grade II-IV	58 (26)	7 (13)	7.7	13.2		
cGVHD						
Limited	169 (78)	34 (28)	16	25.4	.847	—
Extensive	49 (22)	13 (26)	9.7	20.3		

In CR 1 MRD-pos OS 3 anni 32% versus 73% in MRD-neg.
 In CR 2 MRD-pos OS 3 anni 44% versus 73% in MRD-neg

Table 5. Multivariate Cox regression models, entire study cohort (n = 253)

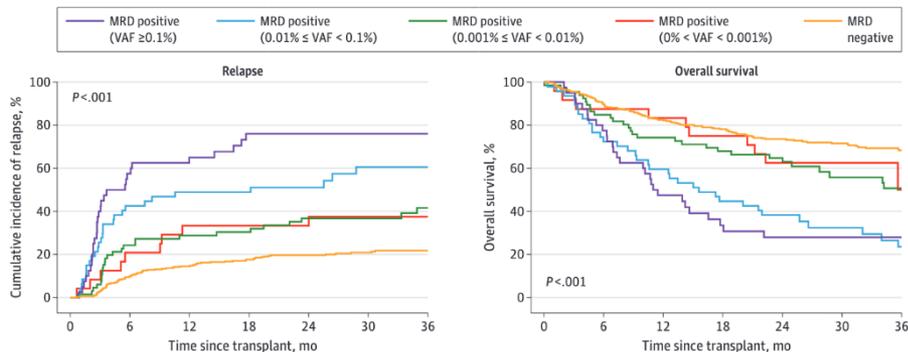
	Overall mortality	Failure for DFS	Relapse
MRD status			
Negative (n = 199)	1 (reference)	1 (reference)	1 (Reference)
Positive (n = 54)	2.61 (1.62-4.20); P < .001	3.74 (2.38-5.87); P < .001	4.90 (2.87-8.37); P < .001

	HR (95%-CI)	P-value
FLT3-ITD	0.58 (0.17-1.93)	0.37
Log ₁₀ (LDH) (at diagnosis)	6.65 (1.25-35.3)	0.03
Percentage of BM blasts at diagnosis; 10% increase	1.24 (0.90-1.72)	0.19
Age at the time of allogeneic HSCT; 10 years increase	1.56 (0.92-2.64)	0.10
Achievement of CR and pre-transplant MRD status (reference RD)		
CR, MRD-positive	0.70 (0.29-1.70)	0.02
CR, MRD-negative	0.11 (0.02-0.50)	

MRD & TEMPISTICA del TCSE

MRD nel contesto del TCSE & Ruolo della terapia target : l'esempio dei FLT3-Inhibitors

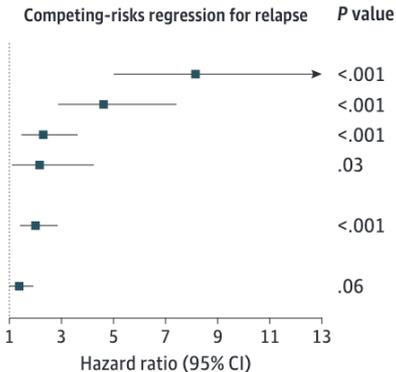
A Cumulative incidence of relapse and overall survival by VAF among patients with FLT3-ITD variants



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
MRD positive	40	16	11	6	5	3	3
VAF ≥ 0.1%	47	23	19	18	14	6	6
0.01% ≤ VAF < 0.1%	66	44	40	36	31	20	16
0.001% ≤ VAF < 0.01%	24	17	14	13	12	4	3
0% < VAF < 0.001%	360	299	269	246	207	151	126
MRD negative							

No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
MRD positive	40	31	19	12	9	4	4
VAF ≥ 0.1%	47	34	28	21	17	11	8
0.01% ≤ VAF < 0.1%	66	56	49	43	39	22	19
0.001% ≤ VAF < 0.01%	24	21	20	18	15	6	4
0% < VAF < 0.001%	360	321	292	274	227	163	134
MRD negative							

Measure	Hazard ratio (95% CI)
FLT3-ITD MRD positive	
VAF ≥ 0.1%	8.15 (5.01-13.26)
0.01% ≤ VAF < 0.1%	4.62 (2.88-7.42)
0.001% ≤ VAF < 0.01%	2.30 (1.46-3.63)
0% < VAF < 0.001%	2.16 (1.10-4.24)
Conditioning intensity	
RIC/NMA	2.01 (1.41-2.86)
NPM1 baseline	
Positive	1.38 (0.99-1.92)



Dillon et al JAMA 2024

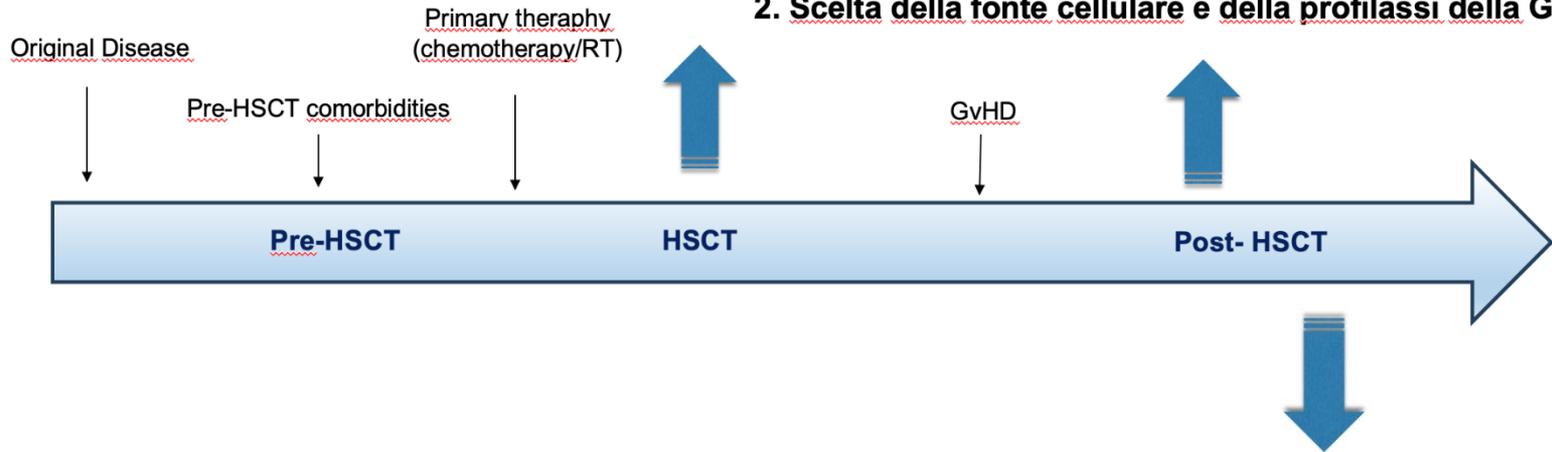


➤ Laddove disponibile, l'obiettivo della target therapy deve essere l'MRD neg

MRD & MODALITÀ del TCSE

1. Identificazione del Regime di Condizionamento

2. Sceita della fonte cellulare e della profilassi della GvHD

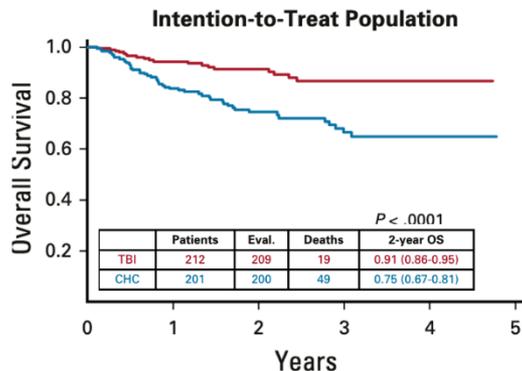


3. **Terapia di mantenimento**

MRD & MODALITÀ del TCSE

La scelta del regime di condizionamento in ALL < 18 anni

ALL- STUDIO FORUM



- RCT multicentrico
- 421 pz età 4-21
- 2 gruppi: TBI-based, chemo (Treo o Bu)-based
- TBI ↓ RI (12% versus 33% $P < .0269$)
- TBI ↑ OS (91% versus 75% $p < 0.0001$)

Peters et al JCO 2020

IMPATTO della TBI sui LATE-EFFECTS

- Studio retrospettivo
- 426 pazienti (272 M, 154 F)
- TCSE allogeneico ad una età mediana di 7.9 anni
- Patologie maligne e non maligne
- Gruppo TBI 146 pz (34,3%) Gruppo chemo-only 280 pz (65,7%)
- TCSE eseguiti fra il 1989 e il 2017



L'incidenza cumulativa complessiva di SMN è risultata del 15.2±3.9 %

34.7±8.9% nel gruppo TBI vs
1.5±1.1% nel gruppo chemo-only

Keslova et al Neoplasma 2020

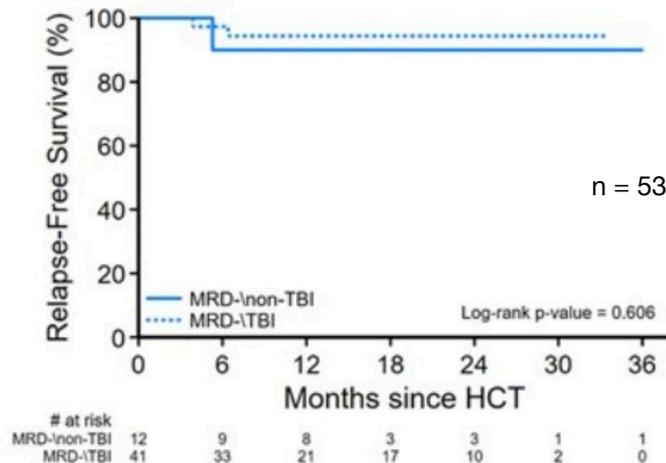
MRD & MODALITÀ del TCSE

La scelta del regime di condizionamento in ALL < 18 anni

PTCTC ONC1701 EndRAD Study (NCTN 03509961)

Studio multicentrico prospettico fase II in cui NGS-MRD pre TCSE viene impiegata per intensificare o de-scalare l'intensità del condizionamento con TBI

Fig.3 RFS by pre-HCT NGS-MRD negative and conditioning regimen (non-TBI vs TBI)



Note to Self:
Pay Attention

- Piccola corte della popolazione di studio generale dello studio EndRAD
- Non RCT

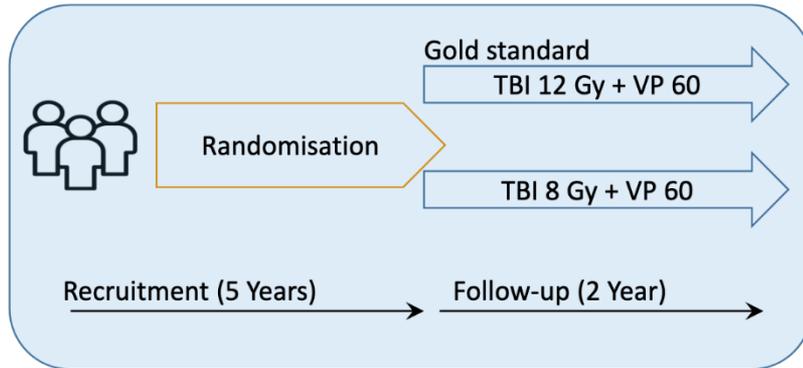
MRD & MODALITÀ del TCSE

La scelta del regime di condizionamento in ALL < 18 anni



Trial: Reduced Conditioning Intensity in SCT of Young Patients with ALL
 Study design – The FORUM-2 Study

PI: Peter Bader, Jean-Hugues Dalle, Christina Peters, Ulrike Poetschger, Anita Lawitschka, and Franco Locatelli for the FORUM-2 Steering Committee



Primary endpoint:
 Event-free survival at four years

courtesy of Franco Locatelli

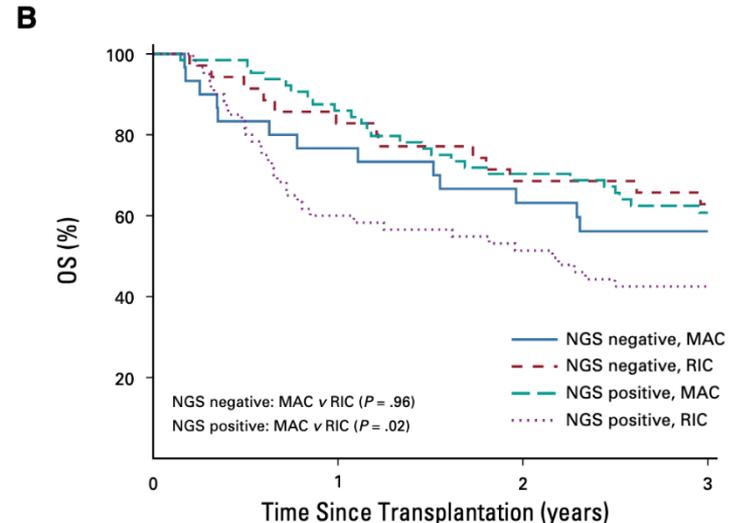
MRD & MODALITÀ del TCSE

La scelta del regime di condizionamento in AML > 18 anni

- Studio retrospettivo
- 190 pazienti adulti affetti da AML
- Condizionamento RIC (95pz) o MAC (95 pz)
- 32% dei MAC e 37% dei RIC **MRD neg pre HSCT (NGS)**
- 68 % dei MAC e 63% dei RIC **MRD pos pre HSCT (NGS)**



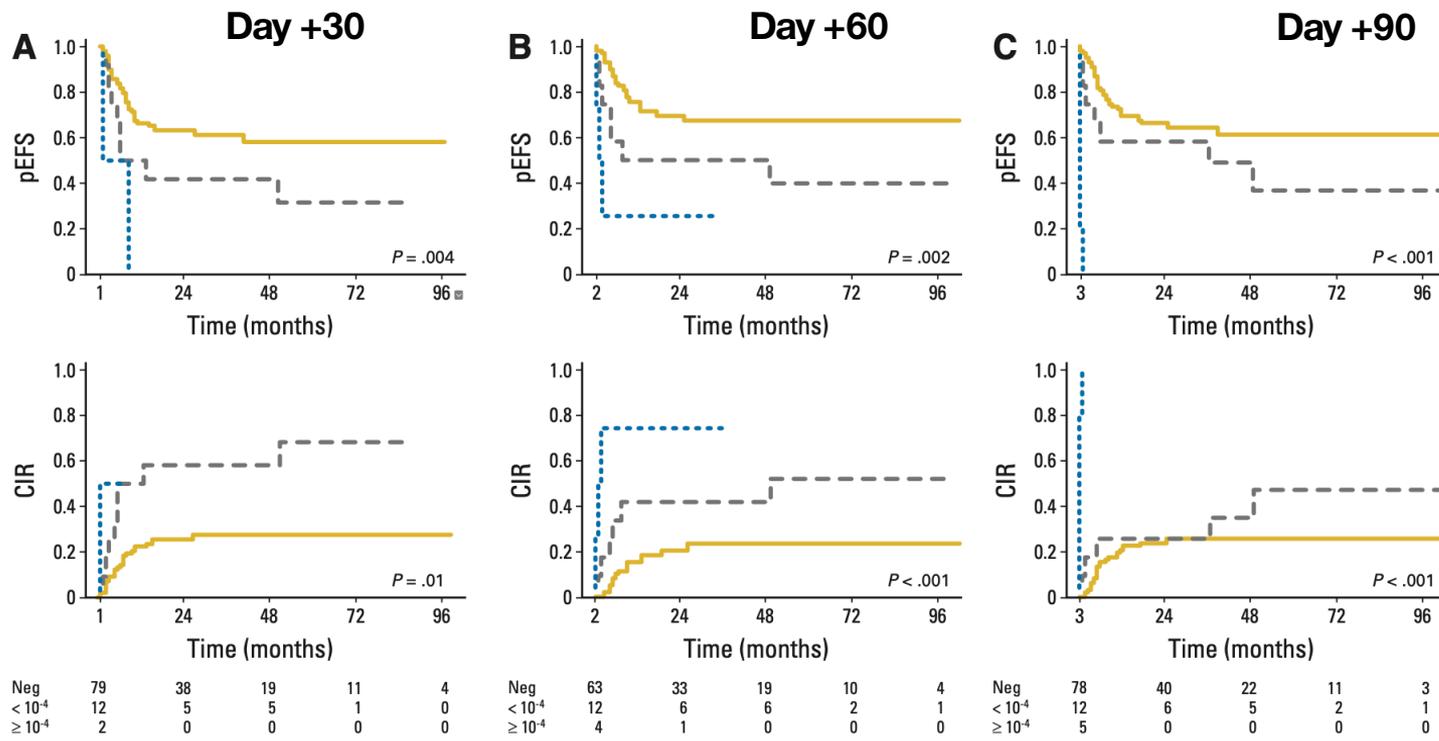
- ✓ In MRD neg 3 year OS 56% MAC versus 63% in RIC (p = .96)
- ✓ In MRD pos 3-year OS 61% MAC versus 43% in RIC (p = .02)
- ✓ In analisi multivariata RIC associato ad aumentata RI e ridotte RFS e OS



No. at risk				
NGS negative				
MAC	30	23	18	16
RIC	35	29	24	22
NGS positive				
MAC	65	55	45	35
RIC	60	36	29	24

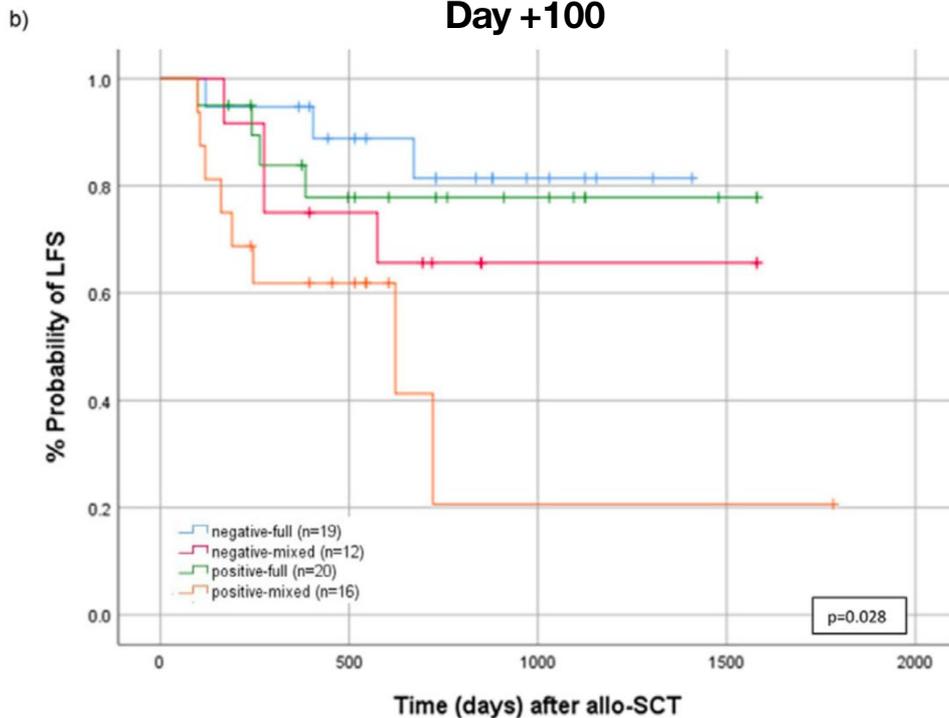
Il post-TCSE & le strategie di modulazione dell'effetto GvL e delle terapie di mantenimento

Impatto della MRD nel post TCSE in ALL



Il post-TCSE & le strategie di modulazione dell'effetto GvL e le terapie di mantenimento

Impatto della MRD nel post TCSE in AML



Studio retrospettivo
 190 pazienti adulti affetti da AML NPM mut
 Valutazione MRD in RT-PCR day + 100 + chimerismo

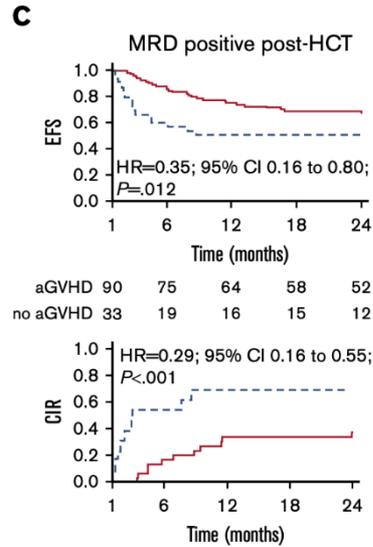
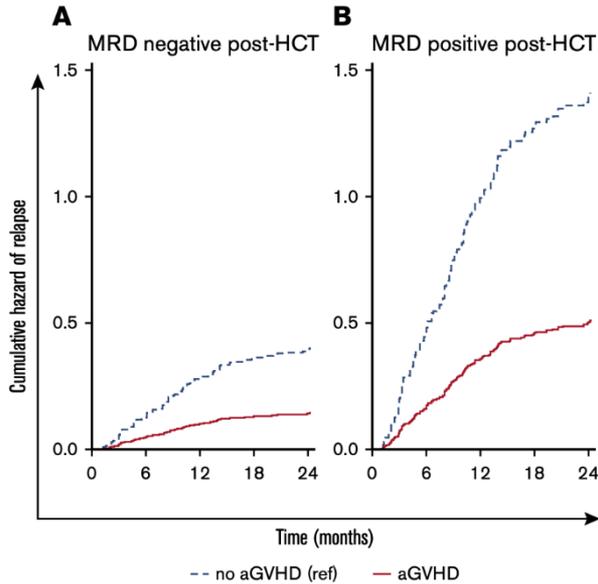


MFC-MRD-neg
 3- year LFS **88%** [95% CI, 75% to 95%] versus **25%** [95% CI, 10% to 50%]; P < .001).

qPCR-MRD-neg
 3-year LFS (**94%** [95% CI, 77% to 99%] versus **0%**; P < .001).

MRD & MODALITÀ del TCSE

Il post-TCSE & le strategie di modulazione dell'effetto GvL



Riduzione dell' immunosoppressione



DLI



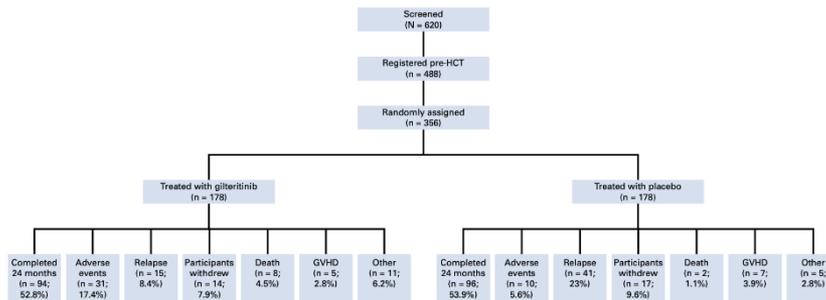
BiTE



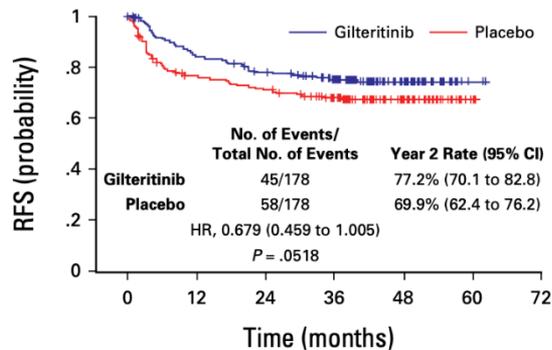
Combinazioni

Bader et al Blood 2019

Le terapie di mantenimento Studio MORPHO

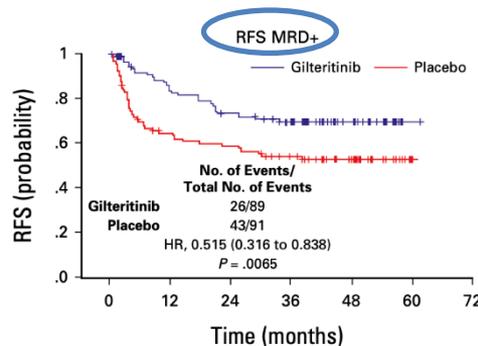


A



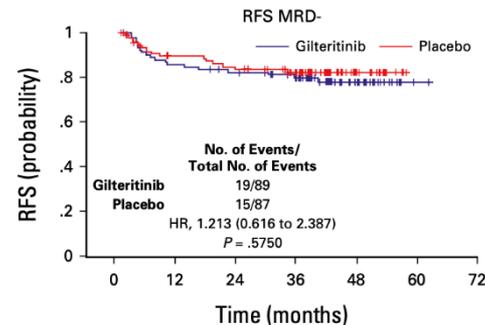
No. at risk:							
Gilteritinib	178	143	129	105	47	2	0
Placebo	178	126	116	94	45	1	0

C



No. at risk:							
Gilteritinib	89	68	59	48	25	1	0
Placebo	91	54	49	40	24	1	0

D



No. at risk:							
Gilteritinib	89	75	70	57	22	1	0
Placebo	87	72	67	54	21	0	0

...un sentito ringraziamento



Franca Fagioli

Elena Vassallo

Vincenzo Apolito

Marta Barone

Marco Basiricò

Eleonora Biasin

Valeria Ceolin

Paola Quarello

Manuela Spadea

Alessio Tomatis

tutto il personale infermieristico del Centro CIC305-01

Servizio Psico-oncologia

Laboratorio Centro Trapianti

UO Ricerca e Sviluppo Clinico

Roberto Albiani

Federica Quaglino

Karol Giancaspero

Fabrizio Carnevale-Schianca

Daniela Caravelli

Marco De Gobbi

Daniela Cilloni

Alessandro Cignetti



Gruppo di Lavoro TCSE

Daria Pagliara

Mattia Algeri

Adriana Balduzzi

Alessandra Biffi

Franco Locatelli

Luca Lo Nigro

Fulvio Porta

Arcangelo Prete

Concetta Quintarelli

Marco Zecca

Commissione GITMO Allo

Simona Piemontese

Mattia Algeri

Stefania Bramanti

Ilaria Capolsini

Alessandra Carotti

Patrizia Chiusolo

Anna Grassi

Daria Pagliara

Simona Pollichieni

AnnaMaria Raiola